

⑫ 公開特許公報 (A)

昭59—59685

⑮ Int. Cl.³ 識別記号 庁内整理番号
C 07 D 471/10 6664—4C
498/10 7252—4C
A 61 K 31/505 A B U 7169—4C
31/535 7169—4C

⑯ 公開 昭和59年(1984)4月5日

発明の数 6
審査請求 未請求

(全 27 頁)

⑰ 新規なビペリジン誘導体およびその製造法

⑱ 発明者 周藤勝一

静岡県駿東郡長泉町納米里410—1

⑲ 特 願 昭57—169178

⑳ 発明者 唐沢啓

静岡県駿東郡長泉町下長窪411—3

㉑ 出 願 昭57(1982)9月28日

㉒ 発明者 寺西正行

町田市成瀬台2—13—24

㉓ 発明者 粕谷豊

川崎市幸区小向西町1の61

㉔ 発明者 小場湖宏之

東京都目黒区目黒1—12—8

㉕ 出 願 人 協和醗酵工業株式会社

東京都千代田区大手町1丁目6番1号

㉖ 発明者 高井春樹

川崎市多摩区高石210—13グリーンハイツ百合ヶ丘401号

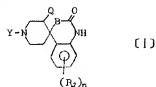
明 細 書



1. 発明の名称

新規なビペリジン誘導体およびその製造法

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式 [1]

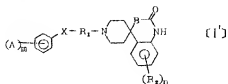


〔式中、YはR₁₀または(A)_m——X-R₁—で示される基である。R₁₀はH、炭素原子1～3の低級アルキル基または置換もしくは非置換のベンジル基である。但しYが(A)_m——X-R₁—のとき、QはHである。mは0または1～5の整数である。Aは水素、ヒドロキシル基、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、低級アルキルエーテル基、低級アルキルチオ基、カルボキシル基、低級アル

コキシカルボニル基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アシルアミノ基、スルファモイル基、モノもしくはジ(低級アルキル)アミノスルホニル基、低級アルキルスルホニル基、カルバモイル基、シアノ基またはトリフルオロメチル基である。mが2以上の場合、Aは同一もしくは異なる2基であり、また2個のAが一体となつて低級アルキレンジオキシ基を形成してもよい。Xは酸素原子、イオウ原子、カルボニル基、ヒドロキシメチレン基またはメチレン基である。R₁は炭素原子1～4個の直鎖アルキレン基または低級アルキル置換基を有する炭素原子1～4個の直鎖アルキレン基である。Qは水素、低級アルキル基、ハロゲンまたは水酸基あるいはその低級脂肪酸エステルである。nは0または1～4の整数である。R₂は水素のヒドロキシル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメチルチオ基、ニトロ基またはアミノ基である。nが2以上の場合、

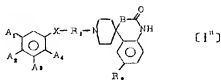
R_2 は同一もしくは異なつた基であり、また2個の R_2 が一体となつて低級アルキレンジオキシ基を形成してもよい。Bは-NH-、-NH₂- (Rは低級アルキルまたは置換あるいは非置換のフェニルである。)、または-O-である。)で示されるビペリジン誘導体およびその置付加塩。

(2) 一般式〔I'〕



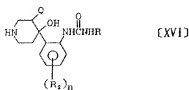
(式中、A、B、 R_1 、 R_2 、X、mおよびnは前記と同義である。)で示されるビペリジン誘導体およびその置付加塩。

(3) 一般式〔I''〕



およびクロロ炭酸アルキルから選ばれる炭酸ハロゲン化物、炭酸ジエステルまたは α 、 α' -カルボニルジイミダゾールとを反応させて該ビペリジン誘導体を置換するか、あるいは該ビペリジン誘導体に低級アルキルイソシアネートまたは置換あるいは非置換のフェニルイソシアネートを反応させウレア化合物に導いたのち、炭処理することにより該ビペリジン誘導体を置換させることを特徴とする特許請求の範囲第4項記載の化合物の製造法。

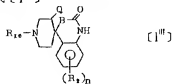
(6) 一般式〔XVI〕



(式中、n、R、 R_1 、Qは前記と同義である。)で示されるビペリジン誘導体を炭処理することにより置換させることを特徴とする特許請求の範囲第4項記載の化合物の製造法。

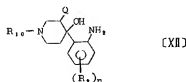
(式中、 A_1 、 A_2 、 A_3 および A_4 は同一もしくは異なつた基であつて、Aと同義である。X、 R_1 、 R_2 、Bは前記と同義である。)で示される特許請求の範囲第2項記載の化合物。

(4) 一般式〔I'''〕



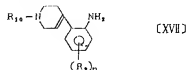
(式中、B、Q、 R_1 、 R_2 およびnは前記と同義である。)で示されるビペリジン誘導体およびその置付加塩。

(5) 一般式〔XII〕



(式中、 R_{10} 、 R_2 、nおよびQは前記と同義である。)で示されるビペリジン誘導体にホスゲン、トリクロロメチルクロロホーメイトお

(7) 一般式〔XVII〕



(式中、 R_{10} 、 R_2 、nは前記と同義である。)



で示されるビペリジン誘導体を低級アルキル(メチル、エチルまたはプロピル)イソシアネートまたは置換あるいは非置換のフェニルイソシアネートを反応させウレア化合物に導いたのち、炭処理または塩素、臭素およびヨウ素から選ばれるハロゲンあるいはN-クロコハク酸イミド(NCS)、N-ブロココハク酸イミド(NBS)およびN-ヨードコハク酸イミド(NIS)から選ばれる一般に使用されるハロゲン化剤で処理することにより置換させることを特徴とする特許請求の範囲第4項記載の化合物の製造法。



3 発明の詳細な説明

本発明は一般式〔I〕



〔 I 〕

〔式中、YはH₁₀または(A)X-R₁で示される基である。R₁₀はH、炭素原子1～3の低級アルキル基、またはメチル、メトキシ、ハロゲンもしくはニトロ基などで置換されたまたは非置換のベンジル基である。但しYが(A)X-R₁のとき、QはHである。mは0または1～5の整数である。Aは水素、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級ケニルオキシ基、低級アルキルニルオキシ基、低級アルキルチオ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アシルアミノ基、スルファモイル基、モノもしくはジ(低級アルキル)アミノスルホニル基、低級アルキルスルホニル基、カルバモイル基、シアノ基またはトリフルオロメチル基である。mが2以上の場合、Aは同一もしくは異なった基であり、また2個のA

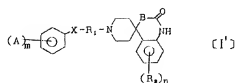
が一体となって低級アルキレンジオキシ基を形成してもよい。Xは酸素原子(-O-)、イオウ原子(-S-)、カルボニル基(O), ヒドロキシメチレン基(OH)またはメチレン基(-CH₂-)である。R₁は炭素原子1～4個の直鎖アルキレン基または低級アルキル置換基を有する炭素原子1～4個の直鎖アルキレン基である。Qは水素、メチル、エチルなどの低級アルキル基、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などのハロゲンまたは水酸基あるいはその低級脂肪酸エステルである。Rは0または1～4の整数である。R₂はヒドロキシ基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロメチルチオ基、ニトロ基またはアミノ基である。nが2以上の場合、R₂は同一もしくは異なった基であり、また2個のR₂が一体となって低級アルキレンジオキシ基を形成してもよい。Rは-NH-、-N(R)- (Rは低級アルキル、またはハロゲン、メトキシ、メチルもしくはニトロ基などで置換されたまたは非置換

のフェニルである。)または-O-である。〕で示される新規ビベリジン誘導体(以下、化合物〔 I 〕という。他の式番号の化合物についても同様)およびその薬理的に許容される塩付加塩に関する。

化合物〔 I 〕はすべての光学異性体を含むものとする。

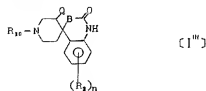
化合物〔 I 〕の塩付加塩としては種々の無機酸との塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、リン酸塩など、種々の有機酸との塩、例えば酢酸塩、酢酸塩、安息香酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、シニワ酸塩、グリオキシル酸塩、アスバラギン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、メタンジスルホン酸塩、α、β-エタンジスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩などがあげられる。

さらに詳細には、本発明は一般式〔 I' 〕



〔 I' 〕

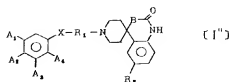
〔式中、A、B、R₁、R₂、X、mおよびnは前記と同義である。〕で示されるビベリジン誘導体および一般式〔 I'' 〕



〔 I''' 〕

〔式中、B、Q、R₁、R₂、およびnは前記と同義である。〕で示されるビベリジン誘導体ならびにそれらの塩付加塩を提供するものである。

本発明の目的化合物、其中一般式〔 I'' 〕

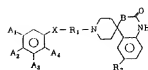


〔 I'' 〕

(式中、 A_1 、 A_2 、 A_3 および A_4 は同一もしくは異なる9基であつてAと同族であり、X、 R_1 、 R_2 およびBは前記と同族である。)で表わされる化合物は、薬理活性、とくに降圧作用を有し、医薬としての用途が期待される。また化合物[1^{III}]は化合物[1^I]の合成中間体として有用である。

本発明化合物の代表例を第1表に示す。また、表2、3に代表的化合物のC¹³-NMRの測定値および帰属を示す。またそれらの化合物の物性値を第4および第5表に示す。

第1表の1

[1^I]

化合物 番号 (実施例 番号)	化 合 物								形 態
	A_1	A_2	A_3	A_4	X	R_1	R_2	B	
1	H	H	H	H		-CH ₃	H	O	フリー
2	H	H	H	H		-CH ₃	H	O	フリー
3			H	H		-CH ₃	H	O	フリー
4			H	H		-CH ₃	H	O	フリー
5	H	H	H	H		-CH ₃	Cl	O	フリー
6	H	H	H	H		-CH ₃	Cl	O	フリー

第1表の2

[1^{III}]

化合物 番号 (実施例 番号)	化 合 物								形 態
	A_1	A_2	A_3	A_4	X	R_1	R_2	B	
7	H	Cl	H	H		-CH ₃	Cl	O	フリー
8	H	Cl	H	H		-CH ₃	Cl	O	フリー
9	H	Cl	H	H		-CH ₃	H	O	フリー
10	H	Cl	H	H		-CH ₃	H		フリー
11	H	H	H	H		-CH ₃	H		フリー
12			H	H		-CH ₃	H		フリー

化合物 番号 (実施例 番号)	化 合 物				名 称	R_{10}	R_2	B	造	Q
13	1-ベンジル-(3-メチル-5-ギ ヒドロ-2(1H)-キナゾリノン-6- スビロ-6'-ビペリジン)					Bz	H	-N(CH ₃)-		H
14	3-メチル-5-ギヒドロ-2(1H)- キナゾリノン-6-スビロ-6'-ビ ペリジン					H	H	-N(CH ₃)-		H
15	1'-ベンジル-(2-オキシ-3-ギ ヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジ ン-6-スビロ-6'-ビペリジン)					Bz	H	-O-		H
16	2-オキシ-3-ギヒドロ-2H- 1,3-ベンズオキサジン-6-スビロ -6'-ビペリジン					H	H	-O-		H
17	1'-ベンジル-(6-クロロ-2-オキ ソ-3-ギヒドロ-2H-1,3-ベン ズオキサジン-6-スビロ-6'-ビ ペリジン)					Bz	Cl	-O-		H

第1表のA中各化合物番号の化合物の名称は次の通りである(フリーとして表示)。

化合物番号1: I^1 -ペンゾイルメチル-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジーン-4-スビロ- μ^1 -ビベリジン)

化合物番号2: I^1 -(2-フェニル-2-ヒドロキシエチル)-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジーン-4-スビロ- μ^1 -ビベリジン)

化合物番号3: I^1 -(3,4-ジメトキシベンゾイルメチル)-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジーン-4-スビロ- μ^1 -ビベリジン)

化合物番号4: I^1 -(2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジーン-4-スビロ- μ^1 -ビベリジン)

化合物番号5: I^1 -ペンゾイルメチル-(6-クロロ-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-

ニル)-2-ヒドロキシエチル)-(3-メチル-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン-4-スビロ-4'-ビベリジン)

化合物番号11: I^1 -(2-フェニル-2-ヒドロキシエチル)-(3-メチル-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン-4-スビロ-4'-ビベリジン)

化合物番号12: I^1 -(2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-(3-メチル-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン-4-スビロ-4'-ビベリジン)

化合物番号24: I^1 -(1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)エチル)-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジーン-4-スビロ-4'-ビベリジン)

化合物番号25: スレオ- I^1 -(2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジーン-4-スビロ-4'-ビベリジン)

化合物番号26: エリスロ- I^1 -(2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-(2-オキソ-3,4-

化合物 番号 (実施例 番号)	化 合 物				
	名 称	R ₁₀	橋	造	
		R ₂		B	Q
18	6-クロロ-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジーン-4-スビロ-μ ¹ -ビベリジン	H	Cd	-O-	H
19	1-メチル-(6-クロロ-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジーン-4-スビロ-μ ¹ -ビベリジン)	CH ₃	Cd	-O-	H
20	1-メチル-(3-メチル-6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン-4-スビロ-μ ¹ -ビベリジン)	CH ₃	Cd	-N(CH ₃)-	H
21	1-メチル-(3-エチル-6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン-4-スビロ-μ ¹ -ビベリジン)	CH ₃	Cd	-N(C ₂ H ₅)-	H
22	1-メチル-(3-フェニル-6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン-4-スビロ-μ ¹ -ビベリジン)	CH ₃	Cd	-N(C ₆ H ₅)-	H
23	1-メチル-3'-プロモ-(3-メチル-6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン-4-スビロ-μ ¹ -ビベリジン)	CH ₃	Cd	-N(CH ₃)-	Br

○ BrE: ペンシル基を示す。

1,3-ベンズオキサジーン-4-スビロ- μ^1 -ビベリジン)

化合物番号6: I^1 -(2-フェニル-2-ヒドロキシエチル)-(6-クロロ-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジーン-4-スビロ- μ^1 -ビベリジン)

化合物番号7: I^1 -(4-クロロペンゾイルメチル)-(6-クロロ-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジーン-4-スビロ- μ^1 -ビベリジン)

化合物番号8: I^1 -(2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-(6-クロロ-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジーン-4-スビロ- μ^1 -ビベリジン)

化合物番号9: I^1 -(2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジーン-4-スビロ- μ^1 -ビベリジン)

化合物番号10: I^1 -(2-(4-クロロフェ

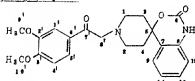
- ジヒドロ-2 H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビベリジン]
- 化合物番号27: 1'-[1-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)エチル]-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2 H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビベリジン)
- 化合物番号28: スレオ-1'-(2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2 H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビベリジン)
- 化合物番号29: 1'-(1-(3,4,6-トリメトキシベンゾイル)エチル)-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2 H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビベリジン)
- 化合物番号30: スレオ-1'-(2-(3,4,6-トリメトキシフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2 H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビベリジン)
- 化合物番号31: エリスロ-1'-(2-(3,4,6-トリメトキシフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2 H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビベリジン)

ジソ-4-スビロ-4'-ビベリジン]

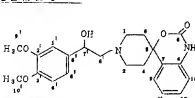
- 化合物番号32: 1'-(2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2 H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビベリジン)
- 化合物番号33: 1'-(2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2 H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビベリジン)
- 化合物番号34: 1'-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル)-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2 H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビベリジン)

第2表 C^{13} -NMR測定化合物と位置番号
および測定溶媒

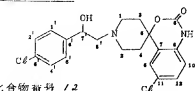
化合物番号 3

CDCl₃

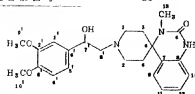
化合物番号 4

d₆-DMSO

化合物番号 8

d₆-DMSO

化合物番号 12

CDCl₃C¹³-NMR (75MHz)

化合物番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
3	47.3	123.3	123.3	123.3	123.3	123.3	123.3	123.3	123.3	123.3	123.3	123.3
4	47.3	123.3	123.3	123.3	123.3	123.3	123.3	123.3	123.3	123.3	123.3	123.3
8	47.3	123.3	123.3	123.3	123.3	123.3	123.3	123.3	123.3	123.3	123.3	123.3
12	47.3	123.3	123.3	123.3	123.3	123.3	123.3	123.3	123.3	123.3	123.3	123.3

第 4 表 の 1

化合物 番 号	化 学 式	元 素 分 析 値 例					
		計 算 値			実 測 値		
		C	H	N	C	H	N
1	$C_{20}H_{22}N_2O_3$	71.41	5.99	8.33	71.60	6.01	8.35
2	$C_{20}H_{22}N_2O_3$	71.00	6.33	8.28	71.13	6.63	8.28
3	$C_{22}H_{24}N_2O_4$	66.63	6.10	7.07	66.14	6.03	7.04
4	$C_{22}H_{24}N_2O_4$	66.32	6.37	7.03	66.44	6.61	7.03
5	$C_{22}H_{24}ClN_2O_4$	64.74	5.16	7.33	64.66	5.23	7.34
6	$C_{22}H_{24}ClN_2O_4$	64.43	5.67	7.31	64.16	5.39	7.34
7	$C_{22}H_{24}Cl_2N_2O_4$	59.27	4.48	6.91	58.99	4.62	7.10
8	$C_{22}H_{24}Cl_2N_2O_4$	58.97	4.93	6.87	58.97	4.98	7.08
9	$C_{22}H_{24}ClN_2O_4$	64.43	5.67	7.31	64.32	5.83	7.34
10	$C_{22}H_{24}ClN_2O_4$	63.36	6.17	10.89	63.44	6.37	10.96
11	$C_{22}H_{24}N_2O_4$	70.77	7.02	12.58	71.04	7.17	12.14
12	$C_{22}H_{24}N_2O_4$	67.13	7.10	10.21	67.33	7.09	10.12

第 4 表 の 2

化合物 番 号	化 学 式	元 素 分 析 値 例					
		計 算 値			実 測 値		
		C	H	N	C	H	N
13	$C_{22}H_{24}N_2O_4$	70.74	7.21	10.07	70.60	7.22	10.04
14	$C_{22}H_{24}N_2O_4$	67.21	7.41	10.17	67.74	7.66	10.04
15	$C_{22}H_{24}N_2O_4$	70.00	6.54	9.08	70.88	6.39	9.08
16	$C_{22}H_{24}N_2O_4 \cdot HCl$	56.39	5.94	1.00	56.40	5.85	1.03
17	$C_{22}H_{24}N_2O_4$	66.87	5.39	1.07	66.41	5.48	1.08
18	$C_{22}H_{24}N_2O_4 \cdot HCl$	69.85	4.88	9.65	69.81	4.83	9.62
19	$C_{22}H_{24}N_2O_4 \cdot HCl$	51.50	5.32	9.24	51.28	5.41	9.06
20	$C_{22}H_{24}N_2O_4 \cdot HCl$	47.88	5.72	11.19	47.63	5.74	11.05
21	$C_{22}H_{24}N_2O_4 \cdot HCl$	47.88	5.72	11.19	47.63	6.03	11.06
22	$C_{22}H_{24}N_2O_4$	67.06	5.70	12.29	66.54	5.89	12.30
23	$C_{22}H_{24}N_2O_4$	66.88	4.77	11.71	66.77	4.74	11.42

第 5 表 の 1

化合物 番号	融 点	IR (KBr)	NMR (60MHz)
1	1835~1830°C	1720, 1690	1.7-2.2, 3.97, 6.8-8.2, 10.23 (d_4 -DMSO)
2	2425~2435°C	1720	1.7-3.1, 4.3-5.1, 6.8-7.5, 10.15 (d_4 -DMSO)
3	1850~1860°C	1725, 1680	1.75-3.0, 3.85, 6.76-7.86, 10.17 (d_4 -DMSO)
4	2125~2135°C	1713	1.7-3.15, 3.75, 3.85, 4.4-5.0, 6.77-7.5, 10.20 (d_4 -DMSO)
5	1735~1775°C	1710, 1695	1.7-3.1, 4.0, 6.85-8.15, 10.35 (d_4 -DMSO)
6	2448~2470°C	1717	1.7-3.1, 4.6-5.2, 6.8-7.6, 10.35 (d_4 -DMSO)
7	2080~2120°C	1718, 1678	1.7-3.1, 3.90, 6.75-8.15, 10.30 (d_4 -DMSO)
8	2382~2400°C	1710	1.7-3.1, 4.6-5.2, 6.83-7.6, 7.40, 10.33 (d_4 -DMSO)
9	2178~2190°C	1720, 1690	1.7-3.1, 4.6-5.15, 6.8-7.6, 7.37 10.12 (d_4 -DMSO)
10	2102~2120°C	1663	1.67-3.07, 2.74, 4.53-5.17, 6.6- 7.5, 7.37 (d_4 -DMSO)
11	2132~2170°C	1663	1.6-3.1, 2.76, 4.6-5.1, 6.53-7.5 (d_4 -DMSO)
12	1940~1950°C	1624	1.6-3.1, 2.77, 3.76, 3.79, 4.3-5.0 6.6-7.3 (d_4 -DMSO)

第 5 表 の 2

化合物 番号	形 態	融 点 ℃	IR (cm^{-1})	PMR (PPM) (100MHz) (主ピークのδ値)
13	フリー体	1720 ~1730	1638	2.03, 2.07, 2.93, 3.37, 6.99, 7.01, 7.03, 7.31 (CDCl ₃)
14	フリー体	1835 ~1845	1630	1.97, 2.00, 2.03, 2.96, 3.00, 3.01, 3.03, 3.08, 6.90, 6.93, 7.01, 7.02, 7.03, 7.12 (CDCl ₃)
15	フリー体	2103 ~2120	1713	2.10, 2.13, 2.17, 2.63, 2.69, 2.73, 2.77, 2.80, 6.83, 6.90, 6.91, 7.10, 7.11, 7.13, 7.16, 7.20, 7.24, 7.35, 7.27, 7.29, 7.32, 7.35 (CDCl ₃)
16	HCl塩	>300	1710	2.20, 2.15, 3.25, 6.93, 7.00, 7.07, 7.13, 7.18, 7.23, 7.30, 9.40, 10.41 (d_4 -DMSO)
17	フリー体	2711 ~2730	1710	2.07, 2.10, 2.14, 2.73, 2.74, 2.75, 2.77, 3.60, 7.17, 7.24, 7.26, 7.29, 7.32, 7.35, 7.38, 8.47 (CDCl ₃)
18	HCl塩	>300	1720	2.07, 2.22, 2.33, 2.39, 2.45, 2.48, 3.14, 3.17, 3.25, 3.30, 6.94, 7.02, 7.24, 7.25, 7.32, 7.35, 7.41, 7.43, 9.29, 10.38 (d_4 -DMSO)

化合物 番号	形態	融点 ℃	IR (cm ⁻¹)	PMR (PPM) (100 MHz) (主ピークのδ値)
19	HCl塩	>300	1710	2.3, 2.28, 2.83, 6.73, 7.03, 7.23, 7.33, 7.35, 7.41, 7.44, 10.37, 11.26 (ブロード) (d ₆ -DMSO)
20	2HCl塩	2480 ~2320	1683	2.44, 2.51, 3.0, 3.50, 7.40, 7.52 (d ₆ -DMSO + CD ₃ OD)
21	2HCl・3H ₂ O	1764 ~1780	1680	1.39(s), 2.37, 2.58, 3.03, 3.34, 3.61, 7.41, 7.49, 7.51, 7.53 (CD ₃ OD)
22	フリー体	1720 ~1768	1630	2.04, 2.146, 2.177, 2.293, 2.673, 6.871, 6.975, 7.044, 7.066, 7.102, 7.124, 7.137, 7.257, 7.321, 7.392, 7.443, 7.453, 7.527 (CDCl ₃)
23	フリー体	1790 ~1800 (d ₆ -DMSO)	1630	1.84, 1.86, 1.95, 1.97, 2.39, 2.51, 2.62, 2.66, 2.83, 2.88, 2.90, 2.94, 2.97, 4.34, 4.36, 6.90, 6.98, 7.12, 7.14, 7.16, 7.18, 7.24, 7.26 (CDCl ₃)

第 6 表

化合物 番号	血圧降下 (mm Hg)	化合物 番号	血圧降下 (mm Hg)
2	46.3	25	9.0
4	95.0	26	6.6
6	66.3	28	7.0
8	67.5	30	8.5
9	43.7	31	7.5
10	20.0	32	7.9
11	47.5	33	2.6
12	35.0		

実験例 2

3または4匹のd d系、雄性マウス(体重18~20g)を1群として用いた。

各化合物を生理食塩水に加え、300mg/kgあるいはさらに200, 100もしくは1000mg/kgの用量でマウスに経口投与した。ついで7日間の観察後死亡数を数えた。試験動物の半数が死亡する用量を第7表に示す。

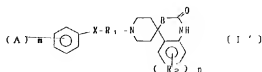
第 7 表

化合物 番号	半数が死亡する用量 (mg/kg)
2	300より大
4	1000より大
8	300より大
9	300より大
11	200
12	100-300

次に化合物(I)の製造法について説明する。

(I) 化合物(I)中、Q=H、Y=(A)-X-R₁

である化合物(I')の製造は以下のごとくに行なう。



化合物(I')は一般式(II)



【II】

(式中、B、R₁およびR₂は前記と同義である)
で示されるビペリジン誘導体と一般式【II】



【III】

【式中、A、R₁およびR₂は前記と同義であり、
X'は炭素(-C-)、イオウ(-S-)、カルボニル
(-C=O)またはメチレン(-CH₂-)であり、
Zにはハロゲンまたは脱離基である。】で示
される化合物とを不活性溶媒中で反応させ、
ついで必要に応じて反応生成物をさらに還元し、
また必要に応じて保護基を脱離することにより
得ることができる。

化合物【III】のZの定義において、ハロゲ
ンとしては塩素、臭素またはヨウ素が、脱離
基としてはアルキルスルホニルオキシ基
(例えばメタンスルホニルオキシなど)、ア

エチラートなど)、水酸化アルカリ(例えば
水酸化ナトリウムなど)、炭酸アルカリ(例
えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど)、
第3級アミン(例えばトリエチルアミン、ピ
リジンなど)などがあげられる。使用する塩
基の量は化合物【III】に対して1.0-1.2倍
当量(化合物【III】の塩基塩等の酸付加塩を
用いる場合は酸を中和するのに必要な塩基を
余分に要することはもちろんである)である。

またヨウ化カリウム等の反応促進剤の使用
も反応の円滑な進行のため好適である。

上記反応は通常30分〜48時間で終了す
る。特に加熱減圧下では30分〜3時間で終
了する。

R₁およびAのいずれかがヒドロキシル、ア
ミノまたは低級アルキルアミノである場合に
は、これらの置換基を予め公知の方法で保護
した後に反応させる。反応後、常法により保
護基を除去し目的化合物を得ることができる。
X'がカルボニルである場合には得られた生

リールスルホニルオキシ基(例えば、ベンゼ
ンスルホニルオキシ、パラトルエンスルホニ
ルオキシなど)などがあげられる。不活性溶
媒としてはケトン(例えばアセトンなど)、
ハロゲン化炭化水素(例えばクロロホルム、
メチレンクロライドなど)、アミド(例えば
ジメチルホルムアミドなど)、スルホキシド
(例えばジメチルスルホキシドなど)、置換
もしくは非置換芳香族炭化水素(例えばベン
ゼン、トルエン、クロロベンゼンなど)、低
級アルコール(例えばメタノール、エタノ
ール、イソプロパノールなど)などが単独もし
くは組合せて用いられる。

反応は交換される基Zの反応性に応じて、
0〜150℃の範囲で好ましくは室温ないし
使用する溶媒の沸点の間で実施される。

上記反応を塩基の存在下にて実施すれば一般
に反応をより円滑にすすめることができる。
使用される塩基としては、低級アルコラート
(例えばナトリウムメチラート、ナトリウム

成物をさらに還元してXがヒドロキシメチレ
ンである化合物【I'】に導くことができる。
この反応はメタノール、エタノール、イソ
プロパノールなどの低級アルコール中、Xがカ
ルボニルである化合物【I'】とソジウムボ
ロハイドライドなどの金属水素錯化合物とを
10〜100℃、好ましくは0℃でないし使用
する溶媒の沸点の範囲で反応させることによ
り行なわれる。またこの反応はXがカルボニ
ルである化合物【I'】をパラジウムカーボ
ンのような水素化触媒を用いてメタノール、エ
タノールのような低級アルコール、酢酸のよ
うな低級脂肪酸、水またはそれらの混合溶媒
中で接触還元することにより行なうこともで
きる。これらの反応は開放下に行なつてもよ
く、また密閉した容器内で加圧下に行なつて
もよい。

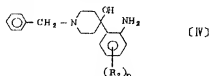
化合物【I'】の単離精製は有機合成化学の
分野で一般に使用されている方法、例えば蒸
餾、抽出、再結晶、クロマトグラフィーによ

り行なうことができる。例えば化合物〔Ⅰ'〕は一般に結晶性が良好であるので反応終了液から溶媒を留去し、残渣を適当な溶媒（例えばエタノールなど）から再結晶すればよい。

化合物〔Ⅰ'〕の脱付加塩は、化合物〔Ⅰ'〕と適当な酸とを適当な溶媒（例えばエタノールなど）中で反応させることにより得ることができる。

化合物〔Ⅰ'〕の合成原料であり、同時に本発明の目的化合物の一つである化合物〔Ⅱ〕も新規化合物であり、下記記載の方法により得られる。

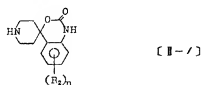
化合物〔Ⅱ〕は一般式〔Ⅳ〕



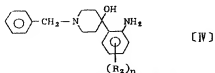
（式中、 R_2 および n は前記と同義である。）で示されるピペリジン誘導体と炭酸ハロゲン化物（例えばホスゲン、トリクロロメチル

により脱離して得られる。また化合物〔Ⅴ〕を経由して化合物〔Ⅱ〕を得る場合には、化合物〔Ⅴ〕のピペリジン環の1位のベンジル基を脱離した後、酸化しても化合物〔Ⅱ〕を得ることができる。

上記の反応を $B=O$ の場合と $B=-N(R)$ の場合についてさらに詳しく説明する。
 $B=O$ の場合、すなわち一般式〔Ⅱ-1〕



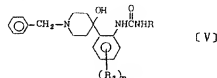
（式中、 R_2 および n は前記と同義である。）で示される化合物は一般式〔Ⅳ〕



（式中、 R_2 および n は前記と同義である。）で示されるピペリジン誘導体と炭酸ハロゲン

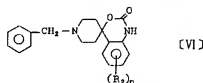
化物（例えばホスゲン、トリクロロホルムなど）、炭酸ジエステル（例えば炭酸ジフェニルなど）または α,α' -カルボニルジイミダゾールとを反応させて該ピペリジン誘導体を還元するか、あるいは該ピペリジン誘導体に低級アルキル（メチル、エチル、プロピルなど）イソシアネートまたは置換あるいは非置換のフェニルイソシアネートを反応させて

一般式〔Ⅴ〕



（式中、 R_2 および n は前記と同義であり、 R は水素、 C_1-3 の低級アルキル基または置換あるいは非置換のフェニル基である。）で示される化合物とした後、酸（炭酸あるいはヒュス酸）処理することにより還元させ、ついでピペリジン環の1位のベンジル基を脱離炭元等の N -ベンジル基の脱離方法を用いること

化合物（例えばホスゲン、トリクロロホルム、クロロ炭酸アルキルなど）、炭酸ジエステル（例えば炭酸ジフェニルなど）あるいは α,α' -カルボニルジイミダゾールなどから選ばれる化合物との反応により化合物〔Ⅵ〕



（式中、 R_2 および n は前記と同義である。）で示される化合物へと導かれる。

上記反応はいずれも公知の手法により行なうことができるが、 α,α' -カルボニルジイミダゾールを用いる場合について説明する。この場合、反応はハロゲン炭化水素（例えば塩化メチレン、クロロホルムなど）、エーテル（例えばエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど）、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどの非プロトン性極性溶媒（単独もしくは

混合溶媒) 中で好ましくは攪拌下に行なわれる。

1,1'-カルギニルジミダゾールの使用量は化合物〔Ⅳ〕に対して1.0～2.0倍当量が適当である。反応温度は室温ないし溶媒の沸点の範囲が適当である。

反応時間は反応を溶媒の沸点下に行なり場合は1～3時間、室温では8～12時間が適当である。次いで行われた化合物〔Ⅵ〕のベンジル基を脱離することにより化合物〔Ⅱ-1〕が得られる。

脱ベンジル化はクロル炭酸アルキル(クロル炭酸ビニルなど)を用いる方法、接触還元法、その他の一般的にN-ベンジル基を脱離する方法が使用されるが、この場合、接触還元法について説明する。すなわち化合物〔Ⅵ〕を無水アルコール(例えばメタノール、エタノール、イソプロパノールなど)、水もしくはこれらの混合溶液中、パラジウム酸酢(例えばパラジウム・カーボンなど)などの接触還元

用触媒の存在下、接触還元することにより行なわれる。該反応は酸触媒(例えば、炭酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、過塩素酸などの酸類、あるいは酢酸、プロピオン酸などの脂肪酸類など)の共存化(使用量は1～2当量が適当)に行なり。反応温度は室温ないし50℃が適当である。

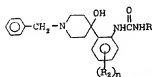
B = N (n) の場合、すなわち一般式〔Ⅱ-2〕



〔Ⅱ-2〕

(式中、R、R₂およびnは前記と同義である。)で示される化合物は次のようにして製造される。

まず化合物〔Ⅳ〕と低級アルキル(メチル、エチル、プロピルなど)イソシアネートまたは置換あるいは非置換のフェニルイソシアネートを反応させて一般式〔Ⅴ〕で示される化合物〔Ⅴ〕とする。

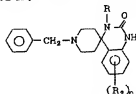


〔Ⅴ〕

(式中、R₂、Rおよびnは前記と同義である。)

この反応に用いられる有機溶媒としては、反応に関与しない不活性有機溶媒はいずれも使用できるが、好ましくはベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、塩化メチレン、クロロホルム、二塩化エタン、四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類、酢酸メチル、酢酸エチルなどのエステル類、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミドなどが単独もしくは混合して用いられる。反応は-50℃～50℃で、好ましくは-5℃～+25℃の範囲で行われる。反応は通常30分～3時間て終了するが一晩かけてもよい。

次いで、化合物〔Ⅴ〕を酸を含む水溶液中で処理することにより化合物〔Ⅶ〕



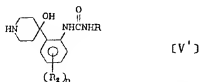
〔Ⅶ〕

(式中、R、R₂、nは前記と同義である。)

へと導く。その際、必要ならば、化合物の溶解性を上げるためにメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、またはジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒を加えても良い。反応温度は室温から溶媒の沸点の範囲内で良いが、60℃～100℃の範囲が好ましい。

酸の濃度は6規定から30規定の範囲が良いが、好ましくは10～12規定、特に12規定塩酸中で行なり得られた化合物〔Ⅶ〕を脱ベンジル化することにより、化合物〔Ⅱ-2〕が得られる。脱ベンジル化反応は化合物〔Ⅵ〕

の脱ベンジル化と同様に行なわれるが、酸触媒としては脂肪族類（酢酸、プロピオン酸など）を使用することが適当である。また使用量はノ当量が適当である。化合物〔Ⅱ-2〕はまた化合物〔Ⅴ〕を脱ベンジル化した化合物〔Ⅴ'〕



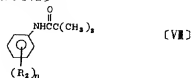
（式中、R、R₂、nは前記と同様である。）
（脱ベンジル化は化合物〔Ⅵ〕を脱ベンジル化して化合物〔Ⅱ-1〕を得る場合と同様の条件で行なわれる。）を酸化することによっても得られる。この際の反応条件は化合物〔Ⅴ〕から化合物〔Ⅶ〕を得る場合と同様である。

化合物〔Ⅱ〕の合成原料である化合物〔Ⅳ〕も新規化合物である。化合物〔Ⅳ〕は次のごとくして製造される。

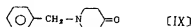
（式中、R₂およびnは前記と同様である。）
で示される化合物を製造する。上記反応において、リチウム化は-5℃〜30℃の範囲で2時間から24時間で行なわれる。リチウム化剤の使用量は、化合物〔ⅤⅡ〕に対して2〜2.5倍モル使用することがよい。次の化合物〔Ⅸ〕との反応において、反応温度は-5〜30℃、反応時間は2〜24時間が適当である。化合物〔Ⅸ〕の使用量は化合物〔ⅤⅡ〕に対し1〜1.5倍モルが適当である。次に得られた化合物〔Ⅹ〕を硫酸（塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸など）中で加水分解することにより化合物〔Ⅳ〕に導く。この加水分解反応は1〜10規定の上記酸中で実施されるが、より好ましくは2〜6規定酸中で実施される。反応温度としては30℃〜反応液の沸点の間で実施するが、通常反応液の沸点で実施するのが適当である。反応は通常24〜54時間で終了する。

(2) 化合物〔Ⅰ〕中、Y=R₁₀である化合物〔Ⅰ'〕

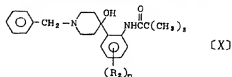
一般式〔ⅤⅡ〕



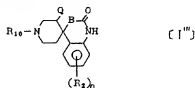
（式中、R₂およびnは前記と同様である。）
で示されるビバロイルアミノベンゼン誘導体を無水のエーテル類（エチルエーテル、テトラヒドロフランなど）とn-ヘキサンの混合溶液を溶媒としてn-ブチルリチウム、リチウムイソプロピルアミドなどのリチウム化剤を用いて化合物〔ⅤⅡ〕のニリチウム塩とした後、式〔Ⅸ〕



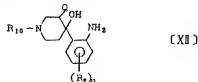
で示される化合物とを反応させて一般式〔Ⅹ〕



の製造は以下のごとくに行なり。

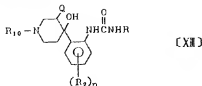


化合物〔Ⅰ'〕は一般式〔ⅩⅡ〕



（式中、R₂、n、QおよびR₁₀は前記と同様である。）で示されるビペリジン誘導体と炭酸ハロゲン化物（例えばホスゲン、トリクロロメチルクロロホーメイト、クロロ炭酸アルキルなど）、炭酸ジエステル（例えば炭酸ジフェニルなど）または1,1'-カルボニルジイミダゾールとを反応させて該ビペリジン誘導体を酸化するか、あるいは該ビペリジン誘導体に低級アルキル（メチル、エチル、プロピルなど）イソシアネートまたは置換あるいは非

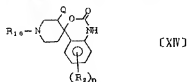
置換のフェニルイソシアネートを反応させて一般式〔XII〕



(式中、 R_{10} 、 R_2 、 Q および R は前記と同義である。)で示される化合物とした後、酸(酢酸あるいはルイス酸)処理することにより環化させ、必要に応じその反応生成物をさらに換置基元もしくは酸加水分解することにより R_{10} を脱離して $R_{10}=H$ の化合物に導く。

上記の反応を $B=O$ の場合と $B=-N(R)-$ の場合についてさらに詳しく説明する。

$B=O$ の場合、すなわち一般式〔XIV〕

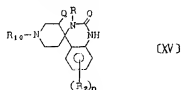


(式中、 R_{10} 、 R_2 、 n および Q は前記と同義で

適当である。反応温度は室温ないし溶解の沸点の範囲が適当である。

反応時間は反応を溶解の沸点下に行なう場合は1〜3時間、室温では8〜12時間が適当である。

$B=-N(R)-$ の場合、すなわち一般式〔XV〕



(式中、 R_{10} 、 R_2 、 R 、 n および Q は前記と同義である。)は化合物〔XII〕と置換アルキル(メチル、エチル、プロピルなど)イソシアネートまたは置換あるいは非置換のフェニルイソシアネートを反応させて化合物〔XII〕とする。

この反応に用いられる有機溶媒として、反応に関与しない不活性有機溶媒はいずれも使用できるが、好ましくはベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、塩化

メレン、クロロホルム、二塩化エタン、四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類、酢酸メチル、酢酸エチルなどのエステル類、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、アセトニトリル、 N,N -ジメチルホルムアミドなどが単独もしくは混合して用いられる。反応は $-50^{\circ}C$ で〜 $50^{\circ}C$ 、好ましくは $-50^{\circ}C$ 〜 $25^{\circ}C$ の範囲で行われる。反応は通常30分〜3時間で終了するが、一晩かけてもよい。次いで、これを環化させて前記の化合物〔XV〕へと導く。以下この方法について説明する。

上記反応はいずれも公知の手法により行なうことができるが、 $1,1'$ -カルボニルジイミダゾールを用いる場合について説明する。この場合、反応はハロゲン化炭化水素(例えば塩化メチレン、クロロホルムなど)、エーテル(例えば、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど)、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどの非プロトン性極性溶媒(単独もしくは混合溶媒)中で好ましくは攪拌下に行なわれる。

$1,1'$ -カルボニルジイミダゾールの使用量は化合物〔II〕に対して1.0〜2.0倍当量が

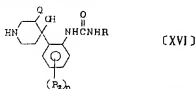
メチレン、クロロホルム、二塩化エタン、四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類、酢酸メチル、酢酸エチルなどのエステル類、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、アセトニトリル、 N,N -ジメチルホルムアミドなどが単独もしくは混合して用いられる。反応は $-50^{\circ}C$ で〜 $50^{\circ}C$ 、好ましくは $-50^{\circ}C$ 〜 $25^{\circ}C$ の範囲で行われる。反応は通常30分〜3時間で終了するが、一晩かけてもよい。次いで、これを環化させて前記の化合物〔XV〕へと導く。以下この方法について説明する。

化合物〔XII〕を酸塩を含む水溶液中で処理することにより容易に化合物〔XV〕へと導くことができるが、その際必要ならば、化合物の溶解性を上げるためにメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、またはジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ジメチルスルホキシド等の非プロ

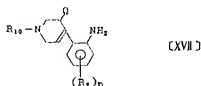
トン性極性溶媒を加えても良い。反応温度は室温から溶媒の沸点の範囲内で良いが、60℃～100℃の範囲が好ましい。

酸の濃度は6規定から30規定の範囲で良いが、好ましくは10～12規定、特に12規定塩酸中で行なうことが良い。 $R_{10}=H$ の化合物に關しては酸化の前後どちらかの段階において R_{10} を脱離することによって得られる。

すなわち酸化の前後段階において化合物[XII]の R_{10} を脱離し、一般式[XII]に於て、 $R_{10}=H$ とした化合物[XVI]



(式中、 R_1 、 R_2 、 Q 、 n は前記と同義語である。)も化合物[XII]と同様の酸化反応処理により一般式[XV]に含まれる化合物、すなわち一般式[XV]において $R_{10}=H$ である化合物へ導くことができる。



(式中、 R_{10} 、 R_2 、 n および Q は前記と同義である。)で示されるピペリジン誘導体を酸(鉱酸あるいはリン酸)処理または塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲンあるいは N -クロロコハク酸イミド(NCS)、 N -プロモコハク酸イミド(NBS)、 N -ヨードコハク酸イミド(NIS)等の一般に使用されるハロゲン化剤で処理することにより得られる。以下臭素を用いる場合の化合物[XV]の製法について説明する。この場合、反応は酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸などの有機酸(単独もしくは混合溶媒)あるいはTHF、ジオキサンなどのエーテル溶媒と水との混合溶媒中で好ましくは攪拌下に行なわれる。臭素の使用量は化合物[XVII]に対して1.0～2.0

R_{10} の脱離はアミノ基の保護基を脱離するために通常用いられる反応によって行なわれるが、保護基 R_{10} がベンジルの場合を選んで脱離法を説明する。

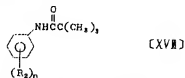
脱ベンジル化は化合物[XII]あるいは化合物[XV]を低級アルコール(例えばメタノール、エタノール、イソプロパノールなど)、水もしくはこれらの混合溶媒中、パラジウム触媒(例えばパラジウム・カーボンなど)などの接触還元用触媒の存在下、接触還元することにより行なわれる。該反応は脱触媒(例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、過塩素酸などの鉱酸類、あるいは酢酸、プロピオン酸などの脂肪酸類など)の共存化(使用量は原料化合物[XII]あるいは[XV]に対して1～2当量が適当である。)に行なう。化合物[XV]を使用する場合には脂肪酸類の共存が好ましい。反応温度は室温ないし50℃が適当である。

化合物[XV]はまた一般式[XVII]

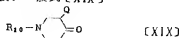
倍当量が適当である。反応温度は-5℃から+5℃の範囲が適当である。反応時間は1～5時間が適当である。

化合物[I^{III}]の合成原料である化合物[XII]、[XVI]および[XVII]は新規化合物である。化合物[XII]は次のごとくして製造される。

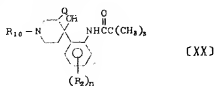
一般式[XVIII]



(式中、 R_2 および n は前記と同義である。)で示されるピペリロアミノベンゼン誘導体を無水のエーテル類(エーテルエーテル、テトラヒドロフランなど)と n -ヘキサンの混合溶媒を溶媒として n -ブチルリチウム、リチウムイソプロピルアミドなどのリチウム化剤を用いて化合物[XVIII]のニリチウム塩とした後、一般式[XIX]



(式中、 R_{10} および Q は前記と同義である。)で示される化合物とを反応させて一般式[XX]



(式中、 R_{10} 、 R_2 、 Q および Q は前記と同義である。)で示される化合物を製造する。上記反応において、リチウム化は-5℃〜30℃の範囲で2時間から24時間で行なわれる。リチウム化剤の使用量は化合物(XVIII)に対して2〜2.5倍モル使用することがよい。次の化合物(XIX)との反応において、反応温度は-5〜30℃で、反応時間は2〜24時間が適当である。化合物(XIX)の使用量は化合物[XVIII]に対し1〜1.5倍モルが適当である。次に得られた化合物[XX]を鉱酸(塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸など)中で加水分解することにより化合物[XII]で示される化合物に導く。この加水分解反応は1〜10

規定の上記鉱酸中で実施されるが、より好ましくは2〜6規定鉱酸中で実施される。反応温度としては50℃〜反応液の沸点の間で実施するが、通常反応液の沸点で実施するのが適当である。反応は通常24〜55時間で終了する。

また、化合物(XVIII)は化合物[XII]を合成する反応に於て反応時間をさらに延長することによつて得られる。

反応を完結させるためには72時間から1週間が適当である。また[XVI]は通常アミノ基の保護基を脱離する際に用いられる方法により化合物[XII]の R_{10} を脱離することにより得られる。

本発明化合物ならびに原料化合物の単離精製は有機合成化学の分野で一般に使用されている方法により行なうことができる。

以下に本発明の態様をさらに具体的に示すために実施例を示す。また原料の合成法について参考例においてその一部を記載する。

実施例1

1'-ベンゾイルメチル-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビペリジン)の製造:

ω-ブromoアセトアノール497.6mg、実施例6に記載の方法で得られる2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビペリジン・塩酸塩636.9mg、メタノール2mlおよびトリエチルアミン0.7mlを混合し、室温で一晩かきまぜた。析出した白色結晶をろ取後、水洗(40ml)し、乾燥して目的物の粗結晶726.0mgを得た。これをクロロホルムから再結晶して651.2mgの目的化合物を得た。

実施例2

1'-(2-フェニル-2-ヒドロキシエチル)-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビペリジン)の製造:

実施例1に記載の方法で得られる1'-ベンゾ

イルメチル-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビペリジン)62.9mgとエタノール50mlを混合し、室温で攪拌しつつソジウムボロハイドライド300mgを加え21時間攪拌した。ここでさらにソジウムボロハイドライド100mgを付加し15時間攪拌した。析出した白色結晶をろ取しメタノール(20ml)、水(30ml)、メタノール(10ml)、エーテル(10ml)で洗浄し、乾燥して518mgを得た。他方、母液および最初のメタノール洗液を合わせ、減圧濃縮して得られた結晶残渣に水10mlを加えてろ取し、さらに水洗(20ml)乾燥して100mgを得た。これらを含ませ、ジメチルホルムアミド、メタノールの混合溶媒(1:2V/V)から再結晶して44.5mgの目的化合物を得た。

実施例3

1'-(3,4-ジメトキシベンゾイルメチル)-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビペリ

ジンの製造:

3-4-ジメトキシ- ω -ブロモアセトフェノール 2.5 g 時、実施例 16 に記載の方法で得られる 2-オキシ-3-4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロー-4'-ビペリジン・塩酸塩 2.5 g 時、メタノール 5 ml およびトリエチルアミン 0.2 g ml を混合し、窒素で一晩かきまぜた。析出した結晶を採取後、水洗 (10 ml) し、乾燥して目的物の粗結晶 3.5 g 時を得た。これをクロロホルム-エタノールの混合溶媒から再結晶して 3.1 g 時の目的化合物を得た。

実施例 4

1'-[2-(3-4-ジメトキシフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-(2-オキシ-3-4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロー-4'-ビペリジン)の製造:

実施例 3 に記載の方法で得た 1'-(3-4-ジメトキシベンゾイルメチル)-(2-オキシ-3-4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジ

ン-4-スビロー-4'-ビペリジン) 1.0 g 時、エタノール 50 ml およびソジウムボロハイドライド 400 mg を混合し、窒素で一晩かきまぜた。翌日、ソジウムボロハイドライドをさらに 100 mg 加え、一晩窒素でかきまぜた。析出した白色結晶を採取、メタノール (20 ml) 水 (30 ml)、メタノール (10 ml)、エーテル (10 ml) で洗浄後、乾燥して目的物の粗結晶 9.10 g 時を得た。他方、母液のエタノール溶液を減圧濃縮後、残渣に水 10 ml を付加し、析出した結晶を採取後、水洗 (20 ml)、乾燥して 9.7 g 時を得た。これらを合わせ、DMF、メタノールの混合溶媒から再結晶して 6.8 g 時の目的化合物を得た。実施例 5

1'-ベンゾイルメチル-(6-クロロ-2-オキシ-3-4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロー-4'-ビペリジン)の製造:

ω -ブロモアセトフェノール 3.9 g 時、実施例 18 に記載の方法で得られる 6-クロロ-2-

オキシ-3-4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロー-4'-ビペリジン・塩酸塩 5.7 g 時、エタノール 20 ml およびトリエチルアミン 0.5 g ml を混合し、窒素で一晩かきまぜた。この反応液を減圧濃縮し、得られた結晶残渣を水 10 ml でトリチュレートし、採取した。これを水洗 (20 ml) 後、乾燥して目的物の粗結晶 6.7 g 時を得た。これをエタノールから再結晶して 3.6 g 時の目的化合物を得た。

実施例 6

1'-(2-フェニル-2-ヒドロキシエチル)-(6-クロロ-2-オキシ-3-4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロー-4'-ビペリジン)の製造:

実施例 5 に記載の方法で得られる 1'-ベンゾイルメチル-(6-クロロ-2-オキシ-3-4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロー-4'-ビペリジン) 5.7 g 時、エタノール 20 ml およびソジウムボロハイドライド 5.7 g 時を混合し、窒素で一晩かきまぜた。

析出した結晶を採取し、エタノール (5 ml)、水 (20 ml) で洗浄して目的物の粗結晶 4.8 g 時を得た。他方、母液のエタノール溶液を減圧濃縮し、残渣に水 50 ml を加え、析出した結晶を採取した。これを水洗 (20 ml) 後、乾燥して 9.5 g 時を得た。これらを合わせ DMF、エタノールの混合溶媒から再結晶することにより目的物 3.8 g 時を得た。

実施例 7

1'-(4-クロロベンゾイルメチル)-(6-クロロ-2-オキシ-3-4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロー-4'-ビペリジン)の製造:

4-クロロ- ω -ブロモアセトフェノール 4.6 g 時、実施例 18 に記載の方法で得られる 6-クロロ-2-オキシ-3-4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロー-4'-ビペリジン・塩酸塩 5.7 g 時、エタノール 40 ml およびトリエチルアミン 0.5 g ml を混合し、窒素で一晩かきまぜた。析出した結晶を採

取し、メタノール(5ml)、水(20ml)で洗浄後、乾燥して目的物の粗結晶6.9gを得た。これをDMF、エタノールの混合溶媒から再結晶して目的物3.9gを得た。

実施例8

1'-[2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-[6-クロロ-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジンを4-スビロ-4'-ビペリジン]の製造:

実施例7に記載の方法で得られる1'-(4-クロロベンゾイルメチル)-[6-クロロ-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジンを4-スビロ-4'-ビペリジン]6.50gとエタノール20mlを混合し、室温でかきまぜつつ、ソジウムボロハイドライド6.50gを加えた。一晩室温でかきまぜた後、析出した結晶をろ取し、エタノール3ml、水20mlで洗浄して目的物の粗結晶5.7gを得た。このうち4.4gをDMF、エタノールの混合溶媒から再結晶して3.7gの目的化合物を得た。

テル(5ml)を加え、再度減圧濃縮した。得られた結晶残渣を酢酸エチル2mlでトリチュレート後、ろ取し、さらに酢酸エチル3mlで洗浄後、乾燥して4.9gを得た。得られたこれらの結晶のうち8.0gを次の還元反応に使用した。

1'-(4-クロロベンゾイルメチル)-[2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジンを4-スビロ-4'-ビペリジン]8.00g、エタノール80ml、ソジウムボロハイドライド8.00gを混合し、室温で一晩かきまぜた。反応液を減圧濃縮し、残渣にメタノール10mlを加え、再度減圧濃縮した。この結晶残渣を水20mlでトリチュレートし、ろ取した。これを水20mlで洗浄後、乾燥して目的物の粗結晶5.85gを得た。これをDMF、エタノールの混合溶媒から再結晶して3.83gの目的化合物を得た。

実施例9

1'-[2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-[3-メチル-3,4-ジヒ

ドロキシエチル]

2'-[2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-[2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジンを4-スビロ-4'-ビペリジン]の製造:

4-クロロ-6-プロモセトフェノン700g、実施例16に記載の方法で得られる2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジンを4-スビロ-4'-ビペリジン・塩塩764g、エタノール30mlおよびトリエチルアミン0.84mlを混合し、室温で一晩かきまぜた。これを減圧濃縮後、残渣に水20mlを加え、固化させた。これをろ取し、水40mlで洗浄後、メタノール5mlを加え、結晶化させた。これをろ取し、メタノール5mlで洗浄後、乾燥して1'-(4-クロロベンゾイルメチル)-[2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジンを4-スビロ-4'-ビペリジン]4.25gを得た。他方、酢酸(メタノール層)を減圧濃縮後、得られた油状残渣に酢酸エ

ドロ-2(1H)-キナゾリノン-4-スビロ-4'-ビペリジン]の製造:

実施例14に記載の方法で得られる3-メチル-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン-4-スビロ-4'-ビペリジン463g、α-プロモ-p-クロロセトフェノン467g、トリエチルアミン0.28mlおよびメタノール10mlを混合し、室温で4時間かきまぜた。次にこの反応液に氷冷下、ソジウムボロハイドライド500gを加え、かきまぜた。30分後、さらに500gを加えた後、室温で一晩かきまぜた。この反応液を減圧濃縮後、無機物を含む結晶残渣に水10mlを加え、トリチュレート後、ろ取した。これを水20mlで洗浄後、乾燥して目的物の粗結晶7.22gを得た。これをDMF、メタノールの混合溶媒から再結晶して5.24gの目的化合物を得た。

実施例 1

1'- (2-フエニル-2-ヒドロキシエチル)-
-(3-メチル-3,4-ジヒドロ-2(1H)-
キナゾリノン-4-スピロ-4'-ビペリジン)
の製造:

α -ブromoセトフェノン37.8g、実施例14
に記載の方法で得られる3-メチル-3,4-ジ
ヒドロ-2(1H)-キナゾリノン-4-スピ
ロ-4'-ビペリジン46.3g、エタノール50g
およびトリエチルアミンの2.8gを混合し、窒
素中で5時間かき混ぜた。この反応液を減圧濃縮
した後、クロロホルム10gを加え、水洗(5
ml \times 2)した。このクロロホルム溶液を減圧濃縮
して油状残液を得た。これにエタノール10
mlを加えて溶解した。このエタノール溶液を窒
素中でかき混ぜつつソジウムボロハイドライド
6.0gを加えた。これを窒素で一晩かき混ぜ
た。この反応液を減圧濃縮後、残液に水10ml
を加え、析出した結晶を回収した。これを水洗
(20ml)した後、乾燥して目的物の粗結晶

をまぜつつソジウムボロハイドライド6.0gを
加えた。一晩窒素中でかき混ぜた後、減圧濃縮し
て、得られた残液に水30mlを加えた。析出し
た目的物の白色結晶を回収し、水洗(20ml)
後、乾燥して目的物71.6gを得た。これを
DMF、エタノールの混合溶液から再結晶して
56.0gの目的化合物を得た。

実施例 13

1'-ベンジル-[3-メチル-3,4-ジヒ
ドロ-2(1H)-キナゾリノン-4-スピロ-
4'-ビペリジン]の製造:

参考例1の方法により合成した1'-ベンジル
-4-ヒドロキシ-4-(2-アミノフェニル)
ビペリジン17.3gと酢酸エチル12.5mlを混
合し、窒素中でかき混ぜつつメチルイソシアネ
ート5.5mlを加えた。そのまま窒素で一晩攪拌し
た後、析出した1'-ベンジル-4-ヒドロキシ
-4-[2-(N-メチルカルバモイル)アミ
ノフェニル]ビペリジンの粗結晶を回収し、酢
酸エチル20mlで洗浄して9.3gを得た。これ

を56.0gを得た。これをエタノールから再結晶
して27.9gの目的化合物を得た。

実施例 12

1'-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)-
2-ヒドロキシエチル]-[3-メチル-3,4-
ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン-4-
スピロ-4'-ビペリジン]の製造:

3,4-ジメトキシ- α -ブromoセトフェ
ノン51.8g、実施例14に記載の方法で得られ
る3-メチル-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キ
ナゾリノン-4-スピロ-4'-ビペリジン46.3
g、エタノール50gおよびトリエチルアミン
の2.8gを混合し、窒素中で5時間かき混ぜた。
この反応液を減圧濃縮し得られた結晶残液を水
10mlでトリグムレート回収した。これを水洗
(20ml)後、乾燥して得られた1'- (3,4-
ジメトキシベンゾイルメチル)- (3-メチル
-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン
-4-スピロ-4'-ビペリジン)の粗結晶に
エタノール20mlを加えた。これを窒素中でかき

を酢酸エチルから再結晶して6.74gの該化合
物を得た。

1'-ベンジル-4-ヒドロキシ-4-[2-
(N-メチルカルバモイル)アミノフェニル]
ビペリジンの物性値

融点: 172.0~172.5℃

元素分析値

	H	C	N
計算値	74.2%	70.77%	12.38%
実測値	72.6%	70.99%	12.30%

次に1'-ベンジル-4-ヒドロキシ-4-[2-
(N-メチルカルバモイル)アミノフェニル]
ビペリジン1gと酢酸エチル20mlを混合し、60
℃で5時間攪拌した。この反応液に氷水60ml
を加えた後、炭水酸化ナトリウム水溶液でアル
カリ性に調整した。これをクロロホルム(20
ml \times 4)で抽出した後、有機層を飽和食塩水
(20ml \times 2)で洗浄した。有機層を無水硫酸
ナトリウムで乾燥後、母液を濃縮して油状残液
を得た。これに酢酸エチル1mlとn-ヘキサン

2 mlを加え、30分間室温に静置した。析出した結晶をさらに酢酸エチルとn-ヘキサンの混合溶液(1:2 v/v)6 mlで洗浄して1'-ベンジル-[3-メチル-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン-4-スビロ-4'-ビペリジン]0.6 gを得た。これをさらに酢酸エチルとn-ヘキサンの混合溶液(1:2 v/v)から再結晶して0.4 gの目的化合物を得た。

実施例14

3-メチル-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン-4-スビロ-4'-ビペリジンの製造:

(A法)

実施例13の方法により合成した1'-ベンジル-[3-メチル-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン-4-スビロ-4'-ビペリジン]1 gと酢酸177 ml, 水10 ml, メタノール20 mlおよび10%パラジウムカーボン270 mgを混合し、40℃で攪拌しつつ水素ガスを2時間45分吹き込んだ。次にパラジウムカー

ボンを除去した後、母液を濃縮して油状残液を得た。これに水8 mlおよび1規定カセイソーダ水31 mlを加えた後、クロロホルム(6 ml×4)で抽出した。この有機層を飽和食塩水(8 ml×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、母液を濃縮して結晶残液400 mgを得た。これをエタノールから再結晶して120 mgの目的化合物を得た。

(B法)

実施例2の方法により合成した1'-ベンジル-4-ヒドロキシ-4-(2-アミノ-5-クロロ-フエニル)ビペリジン3.832 gと酢酸エチル250 mlを混合し、攪拌しつつ室温下でメチルイソシアネート11 mlを加えた。

そのまま攪拌で一晩攪拌した後、析出した1'-ベンジル-4-ヒドロキシ-4-(2-(N-メチルカルバモイル)アミノ-5-クロロ-フエニル)ビペリジンの粗結晶を回収し、酢酸エチル170 mlで洗浄して2.99 gを得た。これを酢酸エチルとn-ヘキサンの混合溶液から再

結晶して2.7 gの純化合物を得た。

1'-ベンジル-4-ヒドロキシ-4-(2-(N-メチルカルバモイル)アミノ-5-クロロ-フエニル)ビペリジンの物性値

融点: 117.0~119.2℃

元素分析値

	H	C	N
計算値(C ₂₄ H ₂₀)	6.58%	62.74%	10.97%
実験値	6.83%	62.91%	11.05%

次に1'-ベンジル-4-ヒドロキシ-4-(2-(N-メチルカルバモイル)アミノ-5-クロロ-フエニル)ビペリジン8.27 gと1規定塩酸22 ml、水66 ml、メタノール132 mlおよび10%パラジウムカーボン2 gを混合し、40℃で攪拌しつつ10時間30分水素ガスを通じた。この反応液を濾過してパラジウムカーボンを除いた後、母液を減圧濃縮して4-ヒドロキシ-4-(2-(N-メチルカルバモイル)アミノ-5-クロロ-フエニル)ビペリジンの油状残液を得た。これに12規定塩酸50 mlを加え3時間

76℃で加熱攪拌した。この反応液を冷却下、カセイソーダ水溶液でアルカリ性にした後、クロロホルム(100 ml×1, 50 ml×3)で抽出した。この抽出液を飽和食塩水(50 ml×3)で洗浄した後、減圧濃縮した。得られた油状残液にメタノール10 mlを加えて再度減圧濃縮した。得られた3-メチル-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン-4-スビロ-4'-ビペリジンの粗結晶を酢酸エチル10 mlでトリチュレートし、回収し、さらに酢酸エチル10 mlで洗浄して260 gを得た。母液からさらに同様の処理をすることにより0.56 gの目的化合物を得た。これはA法の化合物と同一の物性値を示した。

実施例15

1'-ベンジル-(2-オキシ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビペリジン)の製造:

実施例1の方法により合成した1'-ベンジル-4-ヒドロキシ-4-(2-アミノ-5-クロロ-フエニル)

ビペリジン3.95gとアセトニトリル40mlを混合し、室温で攪拌しつつ、1,1'-カルボニルジイミダゾール4.54gを加えた。3時間攪拌で攪拌した後、さらに1,1'-カルボニルジイミダゾール1.9gを付加し、2時間攪拌をつづけた。析出した目的物の粗結晶を濾取した後、アセトニトリル10mlで洗浄後、2.90gの目的物粗結晶を得た。他方濾液を減圧蒸餾後、残液に水(20ml×2)を加えてトリチュレートした後、メタノール10mlを加えて結晶化させた。これを濾取して0.38gの目的物粗結晶を得た。両方の結晶を合わせてエタノールから再結晶して2.62gの目的物を得た。

実施例16

2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビペリジン・塩酸塩の製造:

実施例15の方法により合成した1'-ベンジル-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビペリ

ジン)7.36g、10%パラジウムカーボン1.90g、水7.14ml、1規定塩酸2.38mlおよびメタノール4.28mlを混合し、40℃で攪拌しつつ水素ガスを4時間30分吹き込んだ。次に、この反応液を濾過してパラジウムカーボンを除去した後、濾液を減圧蒸餾して結晶残渣4.76gを得た。これをメタノールから再結晶して1.88gの目的化合物を得た。

実施例17

1'-ベンジル-(6-クロロ-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビペリジン)の製造:

参考例2の方法により合成した1'-ベンジル-4-ヒドロキシ-4'-(2-アミノ-3-クロロ-フェニル)ビペリジン3.17gとアセトニトリル30mlを混合し、室温で攪拌しつつ、1,1'-カルボニルジイミダゾール8.19gを加えた後、一晚攪拌した。次に析出した結晶を濾取し、水50mlで洗浄して目的物2.5gを得た。これをジメチルホルムアミド-メタノールの混

合溶媒から再結晶して、1.8gの目的化合物を得た。

実施例18

6-クロロ-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビペリジンの製造:

実施例17に示した方法により合成した1'-ベンジル-(6-クロロ-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビペリジン)5.9と1,2-ジクロルエタン50mlを混合し、室温で攪拌しつつ、1Mクロル炭酸ビニル/エーテル溶液2.25mlを加えた。さらに室温で1時間攪拌した後、4時間加熱還流した。さらに1Mクロル炭酸ビニル/エーテル溶液2.25mlを加え、1時間還流した。この反応液を室温まで冷却した後、析出した原料の塩酸塩を濾過して除き、さらに1,2-ジクロルエタン30mlで洗浄した。この濾液を減圧蒸餾し、得られた結晶残渣をn-ヘキサン(10ml×4)でトリチュレートした後、濾

取し、さらにn-ヘキサン10mlで洗浄した。得られた結晶を乾燥することにより、1'-ビニルオキシカルボニル-(6-クロロ-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビペリジン)3.75gを得た。

この化合物1.84gをとり塩化メチレン40mlと混合した。この溶液によつて規定塩化水素-酢酸エチル溶液20mlを加え室温で1時間静置した。これを減圧蒸餾して得られた残液にエタノール40mlを加え50℃で1時間攪拌した。これを減圧蒸餾して得られた結晶残渣をエーテル(40ml)エタノール(10ml)でそれぞれトリチュレート、デカントしたのち、さらにエタノール10mlを加え濾過した。得られた結晶をさらにエタノール10mlで洗浄後、乾燥して目的化合物の粗結晶1.0gを得た。これをエタノールから再結晶して0.49gの目的化合物を得た。

実施例 19

1'-メチル-(6-クロロ-2-オキシ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジシ-4-スビロ-4'-ビペリジンの製造:

参考例3の方法により合成した1'-メチル-4-ヒドロキシ-4-(2-アミノ-5-クロロ-フェニル)ビペリジン1.67gを実施例15と同様に処理し、目的物の塩酸塩1.25gを得た。これをメタノールから再結晶して0.57gの目的物の塩酸塩を得た。

実施例 20

1'-メチル-[3-メチル-6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン-4-スビロ-4'-ビペリジン]の製造:

参考例3の方法により合成した1'-メチル-4-ヒドロキシ-4-(2-アミノ-5-クロロ-フェニル)ビペリジン2.4gを実施例13と同様に処理し、1'-メチル-4-ヒドロキシ-4-[2-(N-メチルカルバモイル)アミノ-5-クロロ-フェニル]ビペリジン2.82g

スビロ-4'-ビペリジン]・2塩酸塩の製造:

参考例3の方法により合成した1'-メチル-4-ヒドロキシ-4-(2-アミノ-5-クロロ-フェニル)ビペリジン4.8gをエチルイソシアネート2/3gで実施例13と同様に処理して、1'-メチル-4-ヒドロキシ-4-[2-(N-エチルカルバモイル)アミノ-5-クロロ-フェニル]ビペリジン2.2gを得た。これを次の反応にそのまま使用した。分析データ用にて、この1.95mgを酢酸エチルから2度再結晶して純品73mgを得た。

1'-メチル-4-ヒドロキシ-4-[2-(N-エチルカルバモイル)アミノ-5-クロロ-フェニル]ビペリジンの物性値

融点: 177.0~178.5℃

元素分析値

	H	C	N
計算値	7.11%	57.78%	13.44%
実験値	7.24%	57.86%	13.24%

次に1'-メチル-4-ヒドロキシ-4-[2-

を得た。これを次の反応にそのまま使用した。分析データ用にて、この2.00mgを酢酸エチルから再結晶して純品1.06mgを得た。

1'-メチル-4-ヒドロキシ-4-[2-(N-メチルカルバモイル)アミノ-5-クロロ-フェニル]ビペリジンの物性値

融点: 161.2~163.1℃

元素分析値

	H	C	N
計算値(±H ₂ O)	6.90%	54.81%	13.70%
実験値	6.73%	54.74%	13.53%

次に1'-メチル-4-ヒドロキシ-4-[2-(N-メチルカルバモイル)アミノ-5-クロロ-フェニル]ビペリジン2.5gをさらに実施例1と同様に処理して目的物の2塩酸塩1.7gを得た。これをメタノールから再結晶して0.48gの目的物の2塩酸塩を得た。

実施例 21

1'-メチル-[3-エチル-6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン-4-

(N-エチルカルバモイル)アミノ-5-クロロ-フェニル]ビペリジン2/2gをさらに実施例1と同様に処理して目的物の2塩酸塩1.2gを得た。これをメタノール-酢酸エチルの混合溶媒から再結晶して0.90gの目的物を得た。

実施例 22

1'-メチル-[3-フェニル-6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン-4-スビロ-4'-ビペリジン]の製造:

参考例3の方法により合成した1'-メチル-4-ヒドロキシ-4-(2-アミノ-5-クロロ-フェニル)ビペリジン0.96gと酢酸エチル6mgを混合し、室温で攪拌しつつフェニルイソシアネート0.43mgを3時間かけて加えた。そのまま室温で一晩攪拌した後、析出した1'-メチル-4-ヒドロキシ-4-[2-(N-フェニルカルバモイル)アミノ-5-クロロ-フェニル]ビペリジンの粗結晶を回収し、酢酸エチル10mlで洗浄して1.3gを得た。これを次の反応にそのまま使用した。分析データ用にて、この5.70mgを酢酸エ

テル、メタノールの混合溶媒から再結晶して純品180mgを得た。

1-メチル-4-ヒドロキシ-4-[2-(N-フェニルカルバモイル)アミノ-5-クロロ-フェニル]ピペリジンの物性値

融点: 179.2~180.8℃

元素分析値

	H	C	N
計算値	6.16%	63.42%	1.68%
実測値	6.14%	63.31%	1.64%

次に1-メチル-4-ヒドロキシ-4-[2-(N-フェニルカルバモイル)アミノ-5-クロロ-フェニル]ピペリジン1.0gをさらに塩酸例13と同様に処理して目的物の粗結晶0.90gを得た。これをメタノールから2回再結晶を繰り返して0.48gの目的化合物を得た。

塩酸例13

1'-メチル-3'-ブromo-[3-メチル-6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キノゾリン-4-スビロ-4'-ピペリジン]

元素分析値

	C	H	N
計算値	60.10%	6.49%	1.502%
実測値	59.94%	6.34%	1.485%

次に1-メチル-4-[2-(N-メチルカルバモイル)アミノ-5-クロロ-フェニル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン300mgと酢酸エチル25mlを混合し、15~20℃で攪拌しつつ、45分かけて1M臭素-酢酸溶液1.6mlを加え、煮沸終了後さらにこの温度で3時間攪拌した後、反応液を氷水40mlにあげた。この水溶液に炭酸水素ナトリウムを加えてpH8に調整した後、酢酸エチル(20ml×3)で抽出した。この有機層を水洗した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し過剰して目的物の粗結晶残液312mgを得た。これを酢酸エチルから再結晶して純品109mgを得た。

の製造:

参考例4の方法により合成した1-メチル-4-(2-アミノ-5-クロロ-フェニル)-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン891mgと酢酸エチル6mlを混合し、室温で攪拌しつつメチルイソシアネート0.26mlを加えた。さらに2時間室温で攪拌した後、析出した1-メチル-4-[2-(N-メチルカルバモイル)アミノ-5-クロロ-フェニル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリジンの粗結晶を回収し、酢酸エチル8mlで洗浄、乾燥して312mgを得た。他方、伊藤を減圧蒸餾して得られた粗結晶残液を酢酸エチル1mlでトリチュレートして回収し、酢酸エチル1mlで洗浄、乾燥し、さらに80mgを得た。これらの粗結晶を酢酸エチルから再結晶して純品375mgを得た。

1-メチル-4-[2-(N-メチルカルバモイル)アミノ-5-クロロ-フェニル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリジンの物性値
融点 157.0~158.8℃

実施例24

1'-[1-(3,4-ジメトキシベンジル)エチル]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ピペリジン]の製造

3,4-ジメトキシ-α-ブromopropioフェノ2.73g、実施例16に記載の方法で得られる2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ピペリジン・塩酸塩2.55g、ヨウ化ナトリウム1.50g、エタノール50ml及びトリエチルアミン6.15mlを混合し、室温で6日間かきまぜた。析出した結晶を採取し、エタノール、水で洗浄し、乾燥して目的物2.77gを得た。このうち200mgをエタノールから再結晶して純品94mgを得た。

実施例25

スレオ-1'-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ピペリジン]の製造

1'-[1-(3,4-ジメトキシベンジル)エチル]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-

ビベリジン) 1.23gと無水テトラヒドロフラン(THF) 60mlを混合し、室温でかきまぜつつ、1ML-セレクトライド-THF溶液9mlを加えた。1時間後、反応液に水2mlを加え、ついで減圧濃縮した。残液に水25mlを加え、析出した結晶を濾取した。これをエタノールから再結晶して目的物1.10g(88.8%)を得た。

実施例26

エリスロ-1'-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビベリジン)の製造

1'-[1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)エチル)-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビベリジン) 1.23g、1規定塩酸3ml、水7.5ml、メタノール15ml、及び10%Pd-C 200mgを混合し、40℃でかきまぜつつ、水浴ガスを26時間通じた。ついで蒸過により触媒を除いた後、残液を減圧濃縮した。結晶残液を少量のメタノールに溶解し、水酸化ナトリウム水溶液を加え、アルカリ性にした後、クロロホルム抽出した。抽出液を減圧濃縮することにより目的物の結晶

820mgを得た。これをエタノールから2回再結晶して純品620mgを得た。

実施例27

1'-[1-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)エチル)-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビベリジン)の製造

実施例24と同様にして、3,4,5-トリメトキシ- α -プロモプロピオフェノンと2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビベリジン・塩酸塩から目的物を得た。

実施例28

スレオ-1'-[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビベリジン)の製造

1'-[1-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)エチル)-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビベリジン) 1.32gを実施例25と同様に処理することにより目的物975mg(73.5%)を得た。

実施例29

1'-[1-(3,4,6-トリメトキシベンゾイル)エチル)-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビベリジン)の製造

実施例24と同様にして、3,4,6-トリメトキシ- α -プロモプロピオフェノンと2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビベリジン・塩酸塩から目的物を得た。

実施例30

スレオ-1'-[2-(3,4,6-トリメトキシフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビベリジン)の製造

1'-[1-(3,4,6-トリメトキシベンゾイル)エチル)-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビベリジン) 1.32gを実施例25と同様に処理することにより目的物838mg(63.2%)を得た。

実施例31

エリスロ-1'-[2-(3,4,6-トリメト

キシフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビベリジン)の製造

1'-[1-(3,4,6-トリメトキシベンゾイル)エチル)-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビベリジン) 1.1gとEtOH 30mlを混合し、これを室温でかきまぜつつNaBH₄ 945.8mgを付加した。一晩、室温でかきまぜた後、反応液を減圧濃縮し、水を加え、クロロホルム抽出した。抽出液を減圧濃縮後、えられた残液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(フコ-ゲルC-200, AcoEt)により目的物(エリスロ体) 257mg及びスレオ体661mgを得た。目的物をエタノールから再結晶して純品200mgを得た。

実施例32

1'-[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビベリジン)の製法

3,4,5-トリメトキシ- α -プロモアセトフェノン867mg(3mmol)、2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-

4-スビロ-4'-ビペリジン・塩酸塩7.64mg、
トリエチルアミン0.84ml及びエタノール20ml
を混合し、室温で一晩かきまぜた。この反応液に
NaOH 1gを加えた後、更に一晩室温でかき
まぜた。析出した結晶を濾取し、メタノール、水
で洗浄し、目的物の粗結晶4.82mgを得た。他方、
母液を濃縮し、残渣をクロロホルムに溶解後、水
洗した。これを減圧濃縮して得た油状残渣をシリ
カゲルクロマトグラフィー（ワコーゲルC-200、
Acobit）にかけて更に9.3mgを得た。これら
をあわせてエタノールから再結晶して4.65mgを
得た。

実施例33

1'-(2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシ
フェニル)-2-ヒドロキシエチル)-(2-オ
キソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキ
サジン-4-スビロ-4'-ビペリジン)の製法
3-アセトキシ-4-メトキシ- α -ブロモア
セトフェノン1.82g (6.3mmol)、2-オ
キソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキ
サジン・塩酸塩1.53g、トリエチルアミン1.68
ml及びエタノール30mlを室温で一晩かきまぜた。
この反応液を減圧濃縮後、水を加え、析出した結
晶を濾取し、乾燥して1'-(3-ヒドロキシ-

4-メトキシベンゾイルメチル)-(2-オキソ
-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジ
ン-4-スビロ-4'-ビペリジン)の粗結晶
1.78gを得た。このうち、1gをエタノール50
mlと混合し、室温でかきまぜつつNaOH 1.0
gを加えた。一晩かきまぜた後、反応液を減圧濃
縮し、残渣に水を加え、析出した目的物の結晶を
濾取した。これをDMF、エタノールから再結晶
して純品3.07mgを得た。

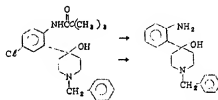
実施例34

1'-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)-
エチル)-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-
1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-
ビペリジン)の製造

1'-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)-
2-ヒドロキシエチル)-(2-オキソ-3,4-
ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-
スビロ-4'-ビペリジン)1g、トリフロロ酢
酸20ml及びトリエチルシラン1gを混合し、室
温で一晩かきまぜた。この反応液を減圧濃縮後、
残渣に水30mlを加え、炭酸ナトリウムでアルカ
リ性にした後、クロロホルム抽出した。抽出液を
減圧濃縮して得られた結晶残渣をエタノールから
再結晶して目的物の白色結晶8.11mgを得た。

参考例1

1-ベンジル-4-ヒドロキシ-4-(2-ア
ミノフェニル)ビペリジンの製造:



1-ベンジル-4-ヒドロキシ-4-(2-
ビバロイルアミノ-3-クロロ-フェニル)ピ
ペリジン5.0gと10%パラジウムカーボン
2.5g、水酸化ナトリウム1.0gおよびエタノ
ール1gを混合し、室温で攪拌しつつ水素ガスを
10時間30分吹き込んだ。ここでさらに10%
パラジウムカーボン2.5gを付加し、
17時間水素ガスを吹き込み続けた。シリカゲ
ル薄層クロマトより原料が消失したことを確認
した後、反応を止め、パラジウムカーボンを引
去した。母液を減圧濃縮して得られた残渣に2
規定の硫酸7.50mlを付加し、3日間加熱濃縮
した。この反応液を水酸化ナトリウム水溶液
でpHを10に調整した後、析出した不溶物を
濾取した。これを水100mlで洗浄した後、

クロロホルム400mlに溶解した。この溶液を水洗(100ml×4)した後、乾燥して減圧蒸餾した。得られた油状残液(31.8g)に酢酸エチル6mlを加え、再度減圧蒸餾した。この残渣にn-ヘキサン30mlを加えることにより、目的物を結晶化した。これをろ取し、n-ヘキサン150mlで洗浄、乾燥して目的物の粗結晶14.4gを得た。これをn-ヘキサン、酢酸エチルの混合溶媒(3:1v/v)から再結晶して10.4gの目的化合物を得た。

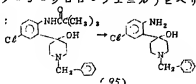
融点 121.0~122.5℃

元素分析値

	H	C	N
計算値	7.85%	74.56%	9.92%
実測値	7.93%	74.60%	9.97%

参考例2

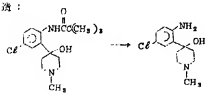
1-ベンジル-4-ヒドロキシ-4-(2-アミノ-5-クロロ-フェニル)ピペリジンの製造:



	H	C	N
計算値	6.68%	68.24%	8.84%
実測値	6.76%	68.41%	8.97%

参考例3

1-メチル-4-ヒドロキシ-4-(2-アミノ-5-クロロ-フェニル)ピペリジンの製造:



1-メチル-4-ヒドロキシ-4-(2-ベンゾイルアミノ-5-クロロ-フェニル)ピペリジン9.9gと2規定硫酸300mlを混合し、54時間加熱還流した。この反応液を氷水酸化ナトリウム水溶液でpH10に調整した後、酢酸エチル(100ml×4)で抽出した。この有機層を飽和食塩水で洗浄した後、減圧蒸餾した。得られた粗品残渣にn-ヘキサン20mlを加えトリチムレートした後、ろ取しさらにn-ヘキ

サン100mlで洗浄、乾燥して目的物の粗結晶4.9gを得た。これを酢酸エチルから再結晶して純品1.91gを得た。

融点 198.5~200.5℃

元素分析値

(%)

1-ベンジル-4-ヒドロキシ-4-(2-ベンゾイルアミノ-5-クロロ-フェニル)ピペリジン10gと2規定硫酸300mlを混合し、48時間加熱還流した。この反応液を氷水300mlにあげ、過水酸化ナトリウム水溶液でpH10に調整した後、析出した不溶物をろ取した。これを水300mlで洗浄した後、クロロホルム200mlに溶解した。この溶液を水洗(30ml×4)した後、乾燥して減圧蒸餾した。得られた油状残渣(7.5g)に酢酸エチル7.5mlを加え、再度減圧蒸餾した。これを減圧蒸餾し、結晶化した残渣に酢酸エチルとn-ヘキサンの混合溶媒(1:3v/v)9mlを加えてトリチムレートしろ取した。さらにこの混合溶媒で洗浄した後、乾燥して2.19gを得た。これを酢酸エチル、n-ヘキサンの混合溶媒(1:3v/v)から再結晶して1.5gの目的化合物を得た。

融点 100.0~101.0℃

元素分析値

(%)

サン100mlで洗浄、乾燥して目的物の粗結晶4.9gを得た。これを酢酸エチルから再結晶して純品1.91gを得た。

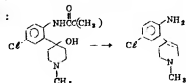
融点 198.5~200.5℃

元素分析値

	C	H	N
計算値	59.62%	7.09%	11.59%
実測値	59.76%	7.21%	11.88%

参考例4

1-メチル-4-(2-アミノ-5-クロロ-フェニル)-4,4,5,6-テトラヒドロピリジンの製造:



1-メチル-4-ヒドロキシ-4-(2-ベンゾイルアミノ-5-クロロ-フェニル)ピペリジン3.07gと2規定硫酸300mlを混合し、72時間加熱還流した。この反応液を氷水酸化ナトリウム水溶液でpH10に調整した後、酢

酸エチル(200ml×3)で抽出した。この抽出液を飽和食塩水(100ml×2)で洗浄した後、乾燥して減圧蒸餾した。残液に酢酸エチル50mlを加え、析出した1-メチル-4-ヒドロキシ-(2-アミノ-5-クロロ-フェニル)ピペリジンをさらに石油エーテル50mlで洗浄して51gを得た。

次にこれらの母液を蒸発して残した残液に酢酸エチル25mlを加えて溶解した後、n-ヘキサンを過剰量加えて、さらに1-メチル-4-ヒドロキシ-(2-アミノ-5-クロロ-フェニル)ピペリジンを析出させた。これを母液として23gを得た。母液を減圧蒸餾して得た残液を少量のクロロホルムに溶解した後、内径6mmのカラムにワコゲルC-200〔和光純薬社製〕181gをクロロホルムに懸濁させてつづつたカラムにナージした。クロロホルム2ℓで溶出した後、さらにクロロホルム-メタノール3ℓ(20:1v/v)で溶出することにより目的物を含むフラクションを得た。

このフラクションを減圧蒸餾した後、酢酸エチル(25ml)、n-ヘキサン(25ml)を加え、さらに減圧蒸餾した。室温に2時間放置した後、結晶した残液にn-ヘキサン5mlを加え、トリチュレートして母液した。これをn-ヘキサン25mlで洗浄して1-メチル-4-(2-アミノ-5-クロロ-フェニル)-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン49.6gを得た。このものは次の反応に使用できる純度であつたが、このうち200mgを酢酸エチル(0.5ml)と石油エーテル(0.5ml)の混合溶媒から再結晶して純品63.5mgを得た。

融点 75.0〜76.4℃

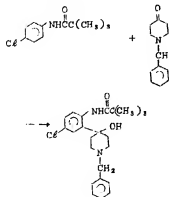
元素分析値

	H	C	N
計算値	67.8%	64.71%	12.57%
実験値	68.7%	64.71%	12.44%

参考例5

1-ベンジル-4-ヒドロキシ-4-(2-ビバロイルアミノ-5-クロロ-フェニル)ピ

ペリジンの製造:



1-ビバロイルアミノ-4-クロロベンゼン31.8gと無水テトラヒドロフラン750mlを混合し、窒素気流下で5℃から0℃で攪拌しつつ15分n-ブチルリタウム240mgを35分間滴下した。滴下終了後、さらに0℃で2時間攪拌した後、1-ベンジル-4-ビペリジン30gを無水テトラヒドロフラン45mlに溶解した液を0〜5℃で1時間で滴下した。さらに2時間0℃で攪拌した後、冷却をやめ室温で終夜攪拌した。この反応液を氷水1ℓに

け、有機層を分離し、さらに飽和食塩水で洗浄した後、乾燥して減圧蒸餾した。この残液をシリカゲルクロマト(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:4、ついで酢酸エチルのみ)をかけることにより、目的物の粗結晶231gを得た。

これを酢酸エチルとn-ヘキサンの混合溶媒(1/4:2.5v/v)から再結晶することにより目的化合物167gを得た。

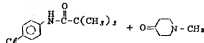
融点 202.0〜202.7℃

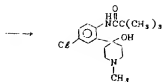
元素分析値

	H	C	N
計算値	72.9%	68.90%	6.99%
実験値	73.8%	68.85%	7.08%

参考例6

1-メチル-4-ヒドロキシ-4-(2-ビバロイルアミノ-5-クロロ-フェニル)ピペリジンの製造:





減圧濃縮して目的物の粗結晶 1.3 g を得た。これをメタノールから再結晶して純品 0.52 g を得た。

1-ピバロイルアミノ-4-クロロベンゼン 2.2 g と無水テトラヒドロフラン 60 ml を混合し、窒素気流下で -5°C 〜 0°C で攪拌しつつ、1.54 g のブチルリチウム 1.6 ml を 15 分間で滴下した。滴下終了後さらに 0°C で 2 時間攪拌した後、1-メチル-4-ピペリドン 1.13 g を無水テトラヒドロフラン 3 ml に溶解した液を 0°C 付近で 1 時間で滴下した。さらに 2 時間 0°C で攪拌した後、冷却をやめ室温で終夜攪拌した。この反応液を氷水 200 ml にかけ、硫酸銅で酸性にした後、酢酸エチル 100 ml で抽出した。有機層をさらに規定塩酸 60 ml で抽出した後、水層をすべて合わせた。これを固水酸化ナトリウムでアルカリ性にした後、酢酸エチル 100 ml で抽出した。有機層を水洗後、

特許出願人 (102) 協和醗酵工業株式会社

代表者 木下 祝 郎

